

Fettinfusion=
Kapillarmikroskopische Untersuchungen
am Kaninchenohr

vorgelegt
von
Jörg-Ulrich Thias
aus
Nürnberg

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. Gerd Hegemann

Fettinfusion=
Kapillarmikroskopische Untersuchungen
am Kaninchenohr

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Jörg-Ulrich Thias
aus
Nürnberg

Sonderdruck
aus „Melsunger Medizinische Mitteilungen“

Med. Mitt. (Melsungen)

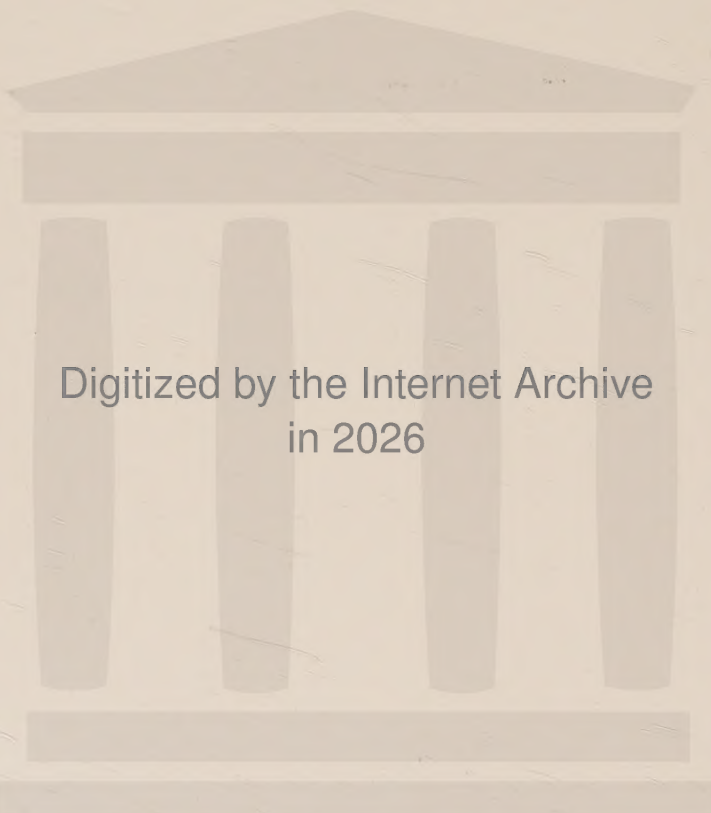
Band 39, Heft 103 (1965), S. 89—98

B. Braun — Melsungen

Fettinfusion – kapillarmikroskopische Beobachtungen am Kaninchenohr*)

Von Jörg-Ulrich T h i a s





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0094

*Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)*

Fettinfusion — kapillarmikroskopische Beobachtungen am Kaninchenohr*)

Von Jörg-Ulrich Thias

Es gibt viele Erkrankungen, die eine ausschließlich parenterale Ernährung des Patienten erfordern; sei es, daß ein stark kachektischer Patient für eine Operation vorbereitet werden soll, sei es, daß ein Patient aus irgendeinem Grunde nicht in der Lage ist, Nahrung per vias naturales zu sich zu nehmen.

Man hat verschiedene Wege begangen, um den täglichen Kalorienbedarf des Organismus dieser Patienten zu decken; doch zeigten sich bei allen Methoden nicht zu vernachlässigende, unerwünschte Nebenerscheinungen. So erfordern die herkömmlichen Glukoselösungen — isoton zugeführt — erhebliche Flüssigkeitsmengen, wenn die nötige Kalorienzahl erreicht werden soll, hyperton angewandt rufen sie Gefäßwandschädigungen hervor. (11) Auch Glukose-Alkohol-Aminosäuren-Gemische, die bei relativ geringer Flüssigkeitsmenge die notwendigen Kalorien enthalten, konnten die in sie gesetzten Hoffnungen nicht restlos erfüllen. (4)

Es ist aber unbedingt nötig, den täglichen Kalorienbedarf zu decken, da der Organismus sonst auf die wichtigen Eiweißreserven zurückgreift; es kommt zu einer negativen Stickstoffbilanz. Besteht diese über längere Zeit, wird vor allem das Körpereweiß in der Skelettmuskulatur und in den parenchymatösen Organen abgebaut. Eine negative Stickstoffbilanz von 10 g pro die während 10 Tagen entspricht einem Verlust von 2,5 kg Muskelgewebe!

Es bot sich daher an, Fett, das über den hohen Brennwert von 9 kal/g verfügt, in irgendeiner Form parenteral zuzuführen. Da Fett nicht wasserlöslich ist, war es erforderlich, eine äußerst fein verteilte und stabile Fett-in-Wasser-Emulsion herzustellen. Die Teilchengröße soll ungefähr der der Chylomikronen entsprechen: 1 Mikron. (5)

Die allgemein verwendeten und auch bei unseren Versuchen benutzten Infusionslösungen enthalten als Kalorienträger Baumwollsaatöl, einen Emulgator (z. B. Lezithin) und zur Herstellung isotonischer Verhältnisse einen Zucker. Auf diese Weise kann man mit 1000 ml Infusionslösung ca. 1000—1500 Kalorien zuführen.

Zusammensetzung der von uns verwendeten Infusionslösungen:

INFONUTROL		LIPOFUNDIN	
Baumwollsaatöl	150 g	Baumwollsaatöl	100 g
Dextrose	44 g	Sorbit	50 g
Sojalezithin	12 g	Hydr. Sojaphosphatide	15 g
Pluronic F 68	3 g	Aqua dest. ad	1000 ml
Aqua dest. ad	1000 ml		

*) Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen — Nürnberg

Allerdings werden auch bei Fettinfusionen unerwünschte Nebenreaktionen beobachtet. Man unterscheidet dabei Sofort- und Spätreaktionen. Bei Sofortreaktion, die mitunter schon nach den ersten Tropfen beobachtet werden können, treten folgende Symptome auf: Temperatursteigerung, Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Beklemmungsgefühl, Dyspnoe, Tachycardie und unter Umständen auch Schockzustände und Intestinalblutungen. (9)

Spätreaktionen beobachtet man bei wiederholten Infusionen; und zwar zeigen sie sich in Veränderungen des Blutbildes, Gerinnungsstörungen und pathologischen Leberfunktionsproben. Das selten beobachtete Übersättigungs-(Overloading-)Syndrom tritt dann auf, wenn der Organismus das ihm angebotene Fett nicht schnell genug verwerten kann, d. h. wenn ihm mehr als 100 g Fett pro qm Körperoberfläche angeboten werden. Die Symptome klingen aber nach Absetzen der Infusion wieder ab. (6, 7)

Da in 10–20 von 100 Infusionen Nebenreaktionen beobachtet werden, sind Fettemulsionen nicht für den Routinegebrauch bestimmt. Ihre Indikation ist streng auf folgende Fälle beschränkt:

Mangelernährung: Prim. und sek. Malabsorptionssyndrom (Sprue, Pankreatitis)

- Tumorkachexie
- Niereninsuffizienz (akut und chron.)
- Verbrennungen

Absolut kontraindiziert ist die Infusion von Fett bei:

- schweren Leberschäden
- Arteriosklerose
- frische Magen- und Darmulzera
- Schockzuständen
- hämorrhagischen Diathesen
- Thrombose- und Emboliegefahr.

Histologisch greifbare Veränderungen in den einzelnen Organen und in den Kapillaren konnten bei Tierversuchen erst festgestellt werden, wenn Fettemulsionen in unphysiologisch hohen Dosen zugeführt wurden (1, 2, 3). Um nun die Frage zu klären, wie sich eine infundierte Fettemulsion *intra vitam* verhält und ob sie, in kleinen Dosen verabreicht, in den Kapillaren Veränderungen hervorruft, entschlossen wir uns zu kapillarmikroskopischen Untersuchungen.

Zur Wahl standen folgende zwei Methoden:

- a) Beobachtungen am Kaninchenmesenterium
- b) Beobachtungen an der Kaninchenohrkammer.

Zunächst erschien uns der geeignetste Weg, die Beobachtungen am Kaninchenmesenterium durchzuführen. Doch mußten wir bald erkennen, daß bei den meisten Tieren im Bauchraum derartig viele Verwachsungen und Verklebungen zu finden waren, daß die Isolierung einer Dünndarmschlinge kaum möglich war. Die dabei entstehenden Verletzungen hätten eine einwandfreie Beobachtung nicht gewährleistet.

Wir entschieden uns daher, für unsere Versuche eine Ohrkammer zu verwenden, wie sie von Clark-Sandison angegeben und von Tischendorf beschrieben wird (10) (Abb. 1).

Das Prinzip der Beobachtung mittels einer Ohrkammer besteht darin, daß man die Cutis, Subcutis und den Knorpel abträgt und durch eine durchsichtige Prothese ersetzt, so daß man die darunterliegende, gefäßführende Schicht beobachten kann.

Beschreibung der Ohrkammer:

Die Ohrkammer besteht aus zwei Teilen, einem Oberteil, der das Beobachtungsfenster trägt, und einem Unterteil oder Grundplatte, das nur zur Fixation dient, aber lichtdurchgängig sein muß, um eine Durchsichtsmikroskopie zu ermöglichen. Als Material verwendet man Plexiglas in einer Stärke von 1,5 mm. Beide Teile sind kreisrund mit einem Durchmesser von 35 mm, und haben in der Mitte eine Bohrung von 18 mm. In diese Öffnung wird ein Plättchen aus Plexiglas eingeklebt, das eine Stärke von nur 0,1 mm aufweist. Dadurch wird es möglich, auch bei stärkerer Vergrößerung mit dem Mikroskop nahe genug an das Objekt heranzugehen. (Der Unterschied zu der von Tischendorf beschriebenen Clark-Sandisonschen Kammer besteht darin: Bei der Clark-Sandisonschen Kammer wird das Beobachtungsfenster nicht nachträglich eingesetzt, vielmehr wird das Fenster in die Plexiglasscheibe eingeschliffen; Stärke des Fensters ca. 0,2 mm.) Zur Befestigung dienen drei feingängige, 7 mm lange und 2 mm starke Schraubchen aus V₂A-Stahl. Entsprechende Bohrlöcher in der Grundplatte lassen Muttern überflüssig werden. Damit bei häufigem Gebrauch die kurzen Gewindegänge im Plexiglas sich nicht überdrehen, werden zur Verlängerung der Gewindegänge kleine Klötzchen angeklebt (siehe Skizze!).

Für den exakten Ausschnitt im Kaninchenohr bedienten wir uns eines für die speziellen Verhältnisse veränderten Trepanationsmessers. Um die Ausschnittstiefe festzulegen und ein Durchstanzen zu verhindern, hat das Messer innen einen Kolben, der sich für jede gewünschte Schnitttiefe arretieren läßt. Der Durchmesser des Instrumentes beträgt 20 mm. Da das Beobachtungsfenster ebenfalls einen Durchmesser von 20 mm hat, wird eine sichere Dichtung gewährleistet.

Einbau des Ohrfensters:

Zunächst wird dem Versuchstier 0,4 ml Atrop. sulf. intramuskulär injiziert. Dann wird das Ohr, in welches die Kammer eingebaut werden soll, enthaart. Wir verwendeten dazu mit gutem Erfolg eine kosmetische Enthaarungscreme*). Zur Einleitung der Narkose werden je nach Größe und Empfindlichkeit des Tieres 0,1–0,15 g Trapanal i. v. gegeben. Mit Äther wird die Narkose fortgesetzt.

Dann stanzt man vorsichtig aus einer möglichst gefäßreichen Partie des Ohres mit dem Trepanationsmesser einen Zylinder aus, der jedoch nur bis zur gefäßführenden Schicht reichen darf, und trägt ihn Schicht für Schicht — Cutis, Subcutis, Knorpel — ab. Unter allen Umständen muß vermieden werden, die Ohrarterie zu verletzen, da sonst die Durchblutung und damit während des Versuches die Fettzufuhr empfindlich gestört wird. Mikrobildungen müssen sorgfältig gestillt werden. Bevor nun die Kammer ein-

*) Pilca

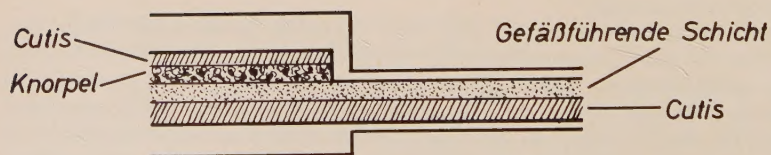
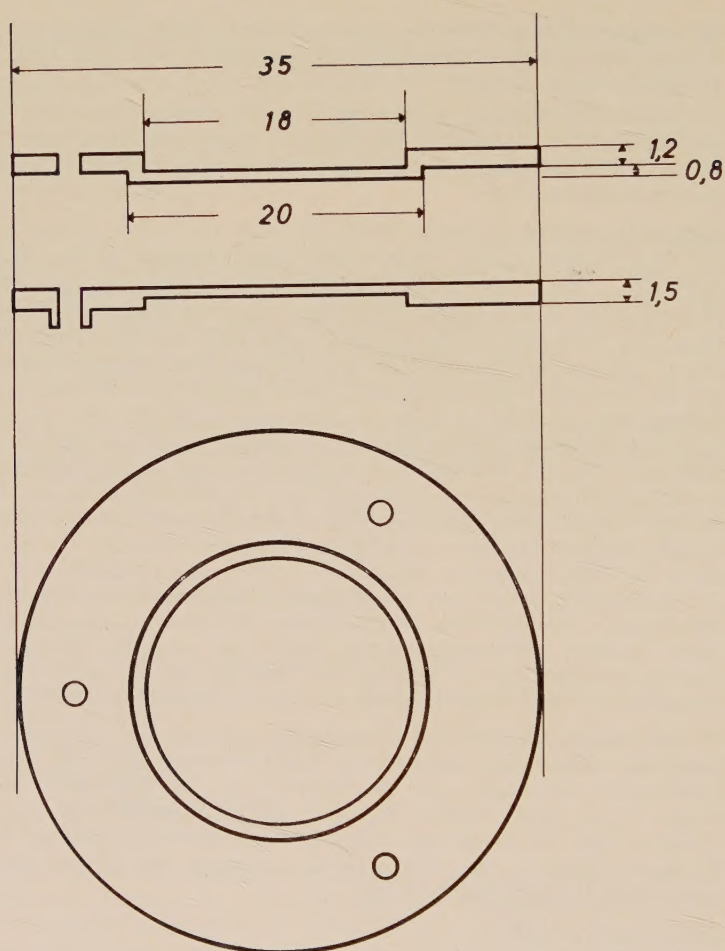


Abb. 1

Schematische Darstellung der Ohrkammer

gesetzt wird, soll die Wundfläche noch einmal gereinigt und benetzt werden — wir benutzten hierzu physiologische Kochsalzlösung —, um Blutgerinnsel und andere die Beobachtung störende Partikel aus dem Gesichtsfeld zu entfernen.

Jetzt wird die Kammer eingesetzt und mit drei Schrauben befestigt. Die genaue Einstellung erfolgt unter dem Mikroskop, um zu vermeiden, daß durch zu festes Anziehen der Schrauben die Kapillaren abgequetscht werden.

Nach 2–3 Stunden, bis sich in dem durch den Eingriff stark gereizten Gebiet die Zirkulation wieder normalisiert hat, d. h. bis sich die spastisch verengten Kapillaren wieder auf normales Kaliber erweitert haben, werden die Vorbereitungen fortgesetzt.

Der zweite Teil der Versuchsvorbereitungen gliedert sich wiederum in drei Abschnitte:

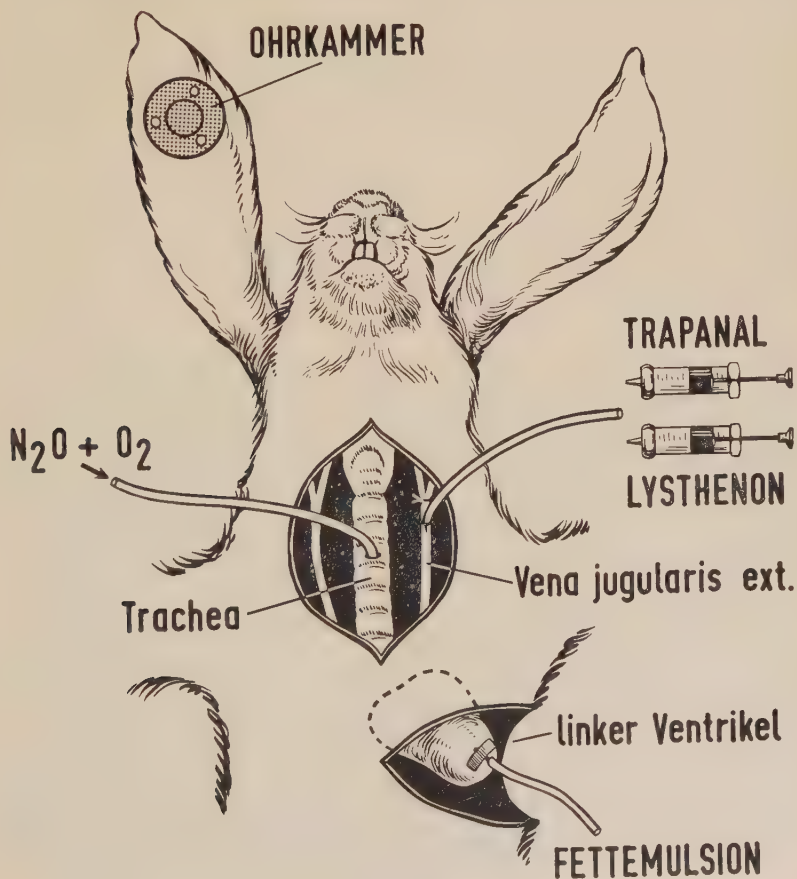


Abb. 2
Versuchsanordnung

- a) Einführung eines Katheters in die Vena jugularis externa;
- b) Tracheotomie und Intubation;
- c) Punktion des linken Ventrikels.

Um während der Operation und während des Versuches ständig Muskelrelaxantien intravenös applizieren zu können, führen wir einen Katheter in die in Bezug auf die Ohrkammer kontralaterale Vena jugularis ext. ein. Dazu wird in einem Medianschnitt die Halshaut über der Trachea gespalten und die Vena jugularis freipräpariert, nach cranial unterbunden, der Katheter eingeführt und fixiert (Abb. 2).

Da die Infusionslösung unter Umgehung des kleinen Kreislaufes – das Risiko der Fettablagerung in den Lungenkapillaren erschien zu groß – dem Tier zugeführt werden soll, muß man eine Arterie punktieren; wir suchten zunächst die Carotis externa auf, mußten aber feststellen, daß nicht einmal das Kaliber der Carotis communis bei den Kaninchen für eine Punktion oder für das Einführen eines Katheters weit genug war.

Deshalb entschlossen wir uns, mittels einer Säuglingsflügelkanüle den linken Ventrikel zu punktieren. Dies erfordert aber eine weitere Komplizierung der Vorbereitungen: für eine Thorakotomie muß das Versuchstier intubiert werden. Da es beim Kaninchen nur schwer gelingt, einen Tubus – wir verwenden einen Säuglingstubus – oral einzuführen, müssen wir eine Tracheotomie vornehmen.

Jetzt geben wir dem Tier 12 mg Lystenon. Von diesem Zeitpunkt an wird es mit einem Gemisch aus vier Teilen Lachgas und einem Teil Sauerstoff beatmet. Mit einem Intercostalschnitt zwischen die 4. und 5. Rippe links wird der Thorax geöffnet. Die Lunge läßt sich leicht zur Seite drängen und gibt den Blick auf das Herz frei. Man spaltet das Pericard und stößt mit

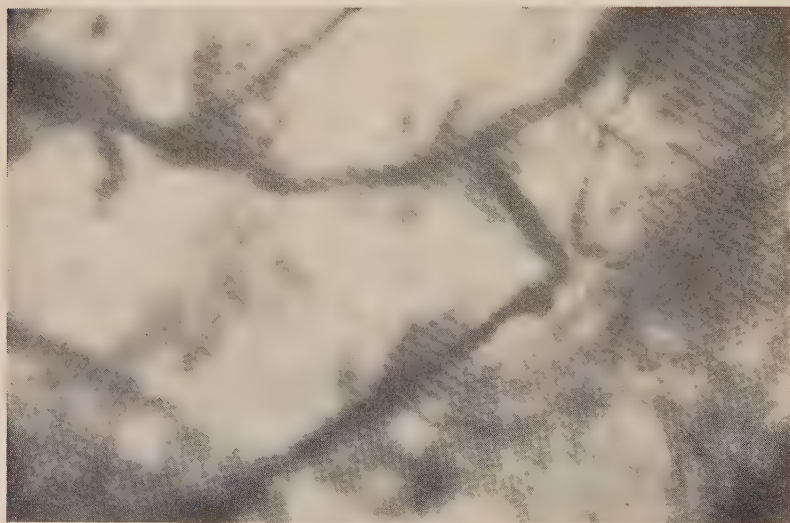


Abb. 3

Kapillaren vor Beginn der Infusion

einem kurzen Ruck die Kanüle in den deutlich erkennbaren linken Ventrikel. Um die Infusion möglichst gleichmäßig und steuerbar vornehmen zu können, benutzen wir einen Infusionsautomaten der Firma *Braun*, Melsungen. Mit Hilfe dieses Gerätes kann man Infusionsgeschwindigkeiten zwischen 11 und 120 Tropfen/min bzw. 0,5 und 4 ml/min bestimmen.

Versuche und Beobachtungen

1. Versuch mit ungefärbter Fettinfusionslösung LIPOFUNDIN.

Infusionsgeschwindigkeit	3 ml/min
Infusionsmenge	80 ml

Beobachtungen:

Die Infusionslösung wurde reaktionslos vertragen. Nach ca. 25 Minuten war eine deutliche Verlangsamung des Blutstromes zu erkennen, die in einigen Gefäßen sogar zur Stase führte. Diese Erscheinungen blieben auch nach Ende der Infusion und längerer Infusion von Kochsalzlösung bestehen. Infolge der geringen Teilchengröße entzogen sich die Fettröpfchen der genauen Beobachtung.

An Hand der Abb. 3 und 4 ist der oben geschilderte Vorgang gut zu verfolgen. Abb. 3 zeigt die Kapillaren vor Beginn der Infusion. Die vorüberströmenden Erythrocyten erzeugen bei einer Belichtungszeit von 2 sec im relativ kontrastarmen Schwarzweißbild eine scharfe Begrenzung der im nicht gefüllten Zustande nur schwer zu erkennenden Kapillaren. Kommt es nun in den Gefäßen zu einer Verlangsamung des Blutstromes, so verschwimmen die Begrenzungen in zunehmenden Maße. Dieser Zustand wird in Abb. 4 gezeigt. Die Aufnahme entstand kurz vor Beendigung der Infusion, als in dem mittleren Gefäß bereits eine Stase eingetreten war.

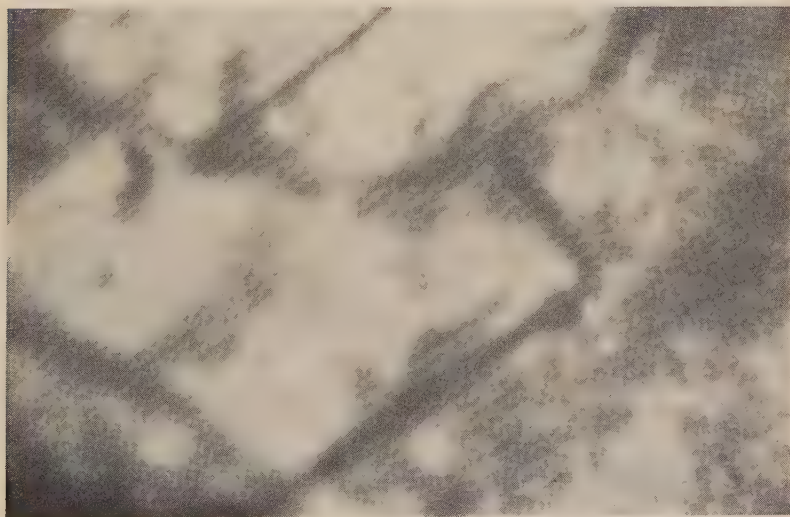


Abb. 4

Kurz vor Infusionsende: Stase in dem mittleren Gefäß

2. Versuch mit gefärbter Fettinfusionslösung INFONUTROL; zur Färbung benutzten wir Sudan-Schwarz.

a) *Vorversuch:* Um die Verträglichkeit der gefärbten Lösung mit dem Blut zu testen, gaben wir unter dem Mikroskop 1 Tropfen der Lösung zu mehreren Tropfen Blut und vermischten es sorgfältig. Es konnten keinerlei Reaktionen oder Veränderungen festgestellt werden.

b) *Hauptversuch:*

Infusionsgeschwindigkeit	3 ml/min
Infusionsmenge	80 ml

Beobachtungen:

Nach ca. 15 min war bei allen Versuchen eine deutliche Herabsetzung der Strömungsgeschwindigkeit zu beobachten, wenn auch das Fett noch nicht darzustellen war.

20 Minuten nach Infusionsbeginn entdeckten wir bei einem der Versuche plötzliche Verschlüsse einzelner Kapillaren durch deutlich blau-schwarz gefärbte Partikel, die wahrscheinlich aus Zusammenballungen einer Anzahl von Fett-Tröpfchen bestanden. Ferner konnte man übereinstimmend bei allen Versuchen eine an den Verzweigungen der am weitesten distal gelegenen Gefäßen beginnende, sich ständig intensivierende, „blau-schwarze Imprägnation“ der Gefäßwände beobachten. Gleichzeitig entwickelte sich eine Stase in einzelnen Gefäßen.

Nach 30 Minuten war die Infusion beendet. Die Zirkulation in den kleineren Gefäßen war völlig zum Stillstand gekommen. Die Gefäßwände zeigten zum größten Teil eine „blaue Imprägnation“. Ferner war eine deutliche Infiltration in das die Gefäße umgebende Gewebe zu erkennen.

Bei weiterer Beobachtung zeigten sich keinerlei Veränderungen mehr. Eine Durchblutungsstörung der kleineren Gefäße kam nicht mehr in Gang und die Fettablagerungen blieben bestehen. Ende des Versuches ca. 1 Stunde nach Infusionsbeginn.

3. Versuch mit gefärbter Infusionslösung; anschließend Gabe eines Heparinoids zur Erzielung einer Klärwirkung.

Infusionsgeschwindigkeit	3 ml/min
Infusionsmenge	80 ml

Die Beobachtungen bis zum Ende der Infusion waren die gleichen wie bei 2. Nach Beendigung der Infusion war wiederum eine Stase in den kleineren Kapillaren zu beobachten, die größeren zeigten einen trägen Blutstrom; die Gefäßwände und das umgebende Gewebe waren blau-schwarz angefärbt.

Jetzt wurde eine Ampulle eines Heparinoids*) intravenös gegeben. Als nach 10 Minuten noch keine augenfällige Änderung zu erkennen war, injizierten wir nochmals die gleiche Dosis. Auch nach der zweiten Injektion stellten sich keine Veränderungen ein, d. h. die Stase in den kleineren und der träge Blutstrom in den größeren Gefäßen blieben bestehen.

4. Versuch: Infusion von ungefärbter Fettemulsionslösung bei ansteigender Infusionsgeschwindigkeit; Beobachtung im Phasenkontrastmikroskop.

*) SP 54: Heparinoid der Firma bene-Chemie

Infusionsmenge	120 ml
Infusionsgeschwindigkeit:	
0' – 5':	1 ml/min
5' – 10':	2 ml/min
10' – Ende:	4 ml/min

Zur Beobachtung der Vorgänge an den Kapillaren bedienten wir uns eines Phasenkontrastmikroskopes, das mit Hilfe der Phasenverschiebung eine plastische Beobachtung erlaubt.

Im Gegensatz zu den vorausgegangenen Versuchen, bei denen wir mit konstanter, relativ hoher Geschwindigkeit infundierten, begannen wir bei dieser Versuchsanordnung mit einer sehr niedrigen Geschwindigkeit von 1 ml/min, die wir während des Versuches auf schließlich 4 ml/min steigerten. Dabei stellten wir fest, daß die Infusion völlig reaktionslos vertragen wurde. Wir konnten sogar 120 ml – d. s. 50 % mehr als bei den vorangegangenen Versuchen – infundieren, ohne daß eine augenfällige Reaktion in den Kapillaren aufgetreten wäre. Lediglich gegen Ende der Infusion war eine geringfügige Verlangsamung des Blutstromes in den distalen Gefäßen zu beobachten (Abb. 5).

Zusammenfassung und Ergebnis:

Die Versuchsanordnungen 1–3 haben gezeigt, daß eine hohe Infusionsanfangsgeschwindigkeit – ca. 3–4 ml/min – in allen Fällen 10–15 Minuten nach Infusionsbeginn zu einer Verlangsamung des Blutstromes führt, in den Kapillaren sogar zu einer Stase. Diese Erscheinungen sind irreversibel. Sie können auch durch Gabe eines Heparinoids nicht gebessert werden.

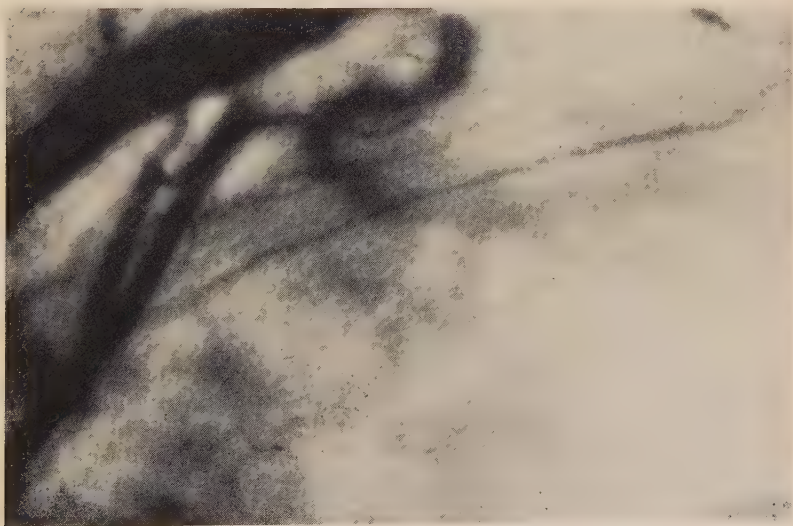


Abb. 5
Zustand nach Beendigung des Versuchs

Aus Versuchsanordnung 4 geht hervor, daß bei einem „einschleichenden“ Infusionsbeginn auch größere Fettmengen reaktionslos vertragen werden. Wir konnten sogar 50 % mehr Fett als in den Versuchen 1–3 applizieren.

Die in den Versuchen 2 und 3 beobachtete „blaue Imprägnation“ kann nur mit Vorbehalt mit der Reaktion des infundierten Fettes in den Kapillaren und dem umgebenden Gewebe identifiziert werden, da es sich hierbei möglicherweise um Artefakte handelt. In Ermangelung eines geeigneten Vitalfarbstoffes verwendeten wir zur Färbung des Fettes Sudan-Schwarz, welches in 50 %igem Alkohol gelöst ist. Es ist also denkbar, daß durch den Alkohol trotz erheblicher Verdünnung und trotz der im Vorversuch nachgewiesenen Erythrocytenverträglichkeit so erhebliche Intimaschäden hervorgerufen werden, daß das gefärbte Fett in die Gefäßwände und das umliegende Gewebe eindringen kann.

Mit Hilfe der kapillarmikroskopischen Vitalbeobachtung konnte übereinstimmend mit den klinischen Erfahrungen nachgewiesen werden, daß Fettinfusionslösungen gut vertragen werden, wenn man mit einer sehr geringen Infusionsgeschwindigkeit beginnt und diese nur sehr langsam steigert.

Eine hohe Anfangsgeschwindigkeit führt innerhalb kurzer Zeit zur Verlangsamung des Blutstromes und in den Kapillaren zur Stase, d. h. die Gefahr der Fettembolie ist gegeben.

Unter Berücksichtigung der angegebenen Vorsichtsmaßregeln sind Fettinfusionslösungen in Verbindung mit Zucker- und Aminosäureinfusionen bei strenger Indikation gut zur ausschließlichen parenteralen Kalorienzufuhr auf Zeit geeignet.

Literatur:

1. BERGENTZ, GELIN, RUDENSTAM: Acta chir. scand. 120, 115–120, 1960; Intravascular Aggregation of Blood Cells Following Intravenous Infusion of Fat.
2. EDGREN: Acta pharm. & toxicol. 16, 260–269, 1960; Tolerance of the Dog to Intravenous Fat Emulsion.
3. EDGREN: Almquist & Wiksells Boktryckeri AB 1960 Studies on Intravenous Fat Emulsions.
4. EDGREN, SCHUBERTH, WRETLIND: Wiener klin. Wschr. 21, 365–372, 1960; Parenterale Ernährung.
5. FLESCH, SCHÖN: Langenbecks Arch. klin. Chir. 298, 549, 1961; Über die parenterale Ernährung mit Fettemulsionen.
6. FLESCH, WAGNER: Langenbecks Arch. klin. Chir. 302, 234–242, 1963; Das experimentelle Überladungssyndrom nach Fettinfusionen.
7. FLESCH: Bibl. haemat., vol. 16, pp 265–69, 1963; Probleme und Gefahren bei der Infusion von Fettlösungen.
8. KRAUS, EISENBACH, TEBRÜGGE, STRNAD: Med. Welt 46, 1961; Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des röntgenologischen Nachweises der Fettembolie der Lunge.
9. SCHÖN, FLESCH, ZELLER, BERG: Med. Welt, 28, 1473, 1961; Über die parenterale Ernährung mit Fettinfusionen.
10. TISCHENDORF: Anat. Anz., 100, 354, 1954; Eine verbesserte Clark-Sandisonsche Kammer.
11. WICK: „Praxis“, schweiz. Rundschau f. Med. 50. Jhrg. 2; Übersicht über die parenterale Ernährung.

Dekan: Professor Dr. W.-D. Keidel

Referent: Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Dezember 1964

